

간경변증과 문맥고혈압의 임상적 단계

인제대학교 의과대학 내과학교실, 부산백병원 소화기내과
백인제 기념 임상연구소

박 성 재

Clinical Staging of Cirrhosis and Portal Hypertension

Sung Jae Park

*Inje university College of Medicine, Department of Internal Medicine,
Paik Institute for Clinical Research, Korea*

Cirrhosis is the end-stage of every chronic liver disease, and is almost invariably complicated by portal hypertension, which is the most important cause of morbidity and mortality in these patients. Clinically, cirrhosis can be categorized into compensated and decompensated states. However, the clinical severity of cirrhosis varies widely and cirrhosis has been seen to be not a single disease entity. This review will focus on the methods currently used in clinical practice for subclassification of liver cirrhosis and portal hypertension.

Key words: Cirrhosis, Portal hypertension, Subclassification

서 론

우리나라에서 간경변증은 주요 사망원인의 하나이고 B형 간염바이러스에 의한 만성 간질환이 가장 많으며 알코올과 C형 간염바이러스가 원인 중에 다음 순위를 차지한다. 간경변증은 섬유화된 조직에 둘러싸인 재생결절의 존재가 조직학적으로 특징적인 질환이다. 이런 조직학적 변화는 간내저항을 증가시키고 문맥고혈압(문맥압 항진증)에 이르게 한다¹. 문맥압이 10 mmHg 이상 증가하면 clinical significant portal hypertension (CSPH)으로 정의하며 복수, 식도정맥류 출혈, 간성뇌증 등의 심각한 합병증이 일어날 위험성이 높아지게 된다. 그러나 간경변증은 임상적으로 다양한 양상을 나타내며 단순히 대상성 간경변증, 비대상성 간경변증만으로는 이를 대변할 수 없어 임상적 단계를 필요성이 대두되었다. 따라서 여기에서는 문맥고혈압과 간경변증의 자연경과와 이에 따르는 병태생리를 알아보고 임상적 단계와 함께 이를 예측할 수 있는 여러 가지 방법들을 알아보고자 한다.

자연경과

간경변증은 만성간질환의 마지막 단계이며 이는 흔히 무증상인 대상성 간경변증과 복수, 위장관 출혈, 간성

뇌증, 황달 등의 문맥고혈압의 합병증을 동반하는 비대상성 간경변증으로 나눌 수 있다. 흔히 복수가 가장 먼저 나타나는 합병증이며 대상성 간경변증에서 비대상성 간경변증으로 진행은 1년에 5 - 7% 정도 일어난다². 대상성 간경변증의 평균 생존기간은 12년이 넘으나 비대상성 간경변증의 평균 생존기간은 2년을 넘지 않는다고 알려져 있다^{2,3}. 대부분의 대상성 간경변증 환자들은 비대상성 합병증이 나타나고 난 후에 사망하게 됨으로 질병의 경과에 따른 보다 자세한 임상적 단계의 구분이 필요하게 되었으며 간경변증의 합병증의 유무에 따라 임상적인 단계를 4단계로 나누는 것이 제안되었고 이들은 각각 임상적인 양상이 달랐고 현저히 다른 예후를 보여주어 Baveno IV consensus conference에서 합의를 보았다⁴.

1단계(stage 1)는 식도정맥류와 복수가 없는 대상성 간경변증의 단계이다. 사망률은 1년에 1% 정도로 낮으며 1년에 7%는 정맥류가 발생하고 4.4%는 복수가 생길 수 있다.

2단계(stage 2)는 복수나 정맥류 출혈이 없으나 식도정맥류가 있는 것이다. 이 단계에서 사망률은 1년에 3.4%이며 1년에 6.6%가 복수가 발생하고 정맥류 출혈이 1년에 4% 정도 발생한다.

3단계(stage 3)는 정맥류 출혈을 경험한 적이 없으며 식도정맥류의 유무에 관계없이 복수가 발생한 단계이다. 이 단계에서 사망률은 20%정도로 앞선 1-2단계에 비하여 의미 있게 높아졌으며 출혈은 1년에 7.6% 정도 발생한다.

4단계(stage 4)는 복수의 유무에 관계없이 위장관 출혈이 있는 것이 특징이다. 이 단계에서 사망률은 1년에 57%에 이른다.

5단계(stage 5)는 감염이나 신부전이 동반된 상태를 말하며 1년 사망률은 67%에 다다른다^{5,7}.

간경변증에서 급성간부전이 발생하면 사망률은 30%에 이르며 이는 감염, 간문맥 혈전증, 수술, 간세포암의 발생과 관련이 있다고 알려져 있으며 비대상성 간경변보다 대상성 간경변증에서 사망률이 더 높다는 점을 주목해야 할 것이다^{7,8}.

병태생리

만성 간질환에서 간경변증으로 이환은 간성상세포의 염증, 활성화에 의한 섬유화, 혈관신생이 관여한다. 이러한 과정은 굴맥관 재형성, 간 내 섀트, 간내피세포 기능 이상(hepatic endothelial dysfunction)을 특징으로 하는 간 내 미세혈관변화를 일으킨다^{7,9}. 간내피세포 기능 이상은 혈관확장물질이 충분히 분비되지 않아서 생기며 이중 가장 중요한 물질은 nitric oxide (NO)이다.

간문맥 혈류에 대한 증가된 간내저항은 간경변에서 문맥압을 올리는 주된 요인이다. 이는 진행된 간질환과 관계 있는 구조적인 장애와 간내피세포 기능 이상과 증가된 간 내 혈관긴장도에 의한 기능적인 이상에 의한 것이다. 이런 기능적인 이상은 교정될 수 있어 치료의 새로운 목표가 되고 있다. 증가된 간내저항에 대한 적응으로 내장혈관 확장이 일어나게 되고 이는 문맥혈류를 증가시키게 되며 결국에는 문맥압을 더욱 더 높게 된다. 내장혈관확장이 뚜렷해지면 유효순환용적(effective circulative volume)이 감소되게 되어 전신저혈압, vascular underfilling, 교감신경항진, 심장박출지수(cardiac index) 증가에 따라 간경변증에서 복수가 생성되고 신기능의 장애가 일어나게 된다. 문맥 전신순환 결혈관(portal-systemic collaterals)과 정맥류의 생성은 문맥압 항진에 의한 이미 존재하고 있는 혈관의 높아진 압력뿐 아니라 새로운 혈관생성에 기인한다⁹. 이런 기전은 문맥압 항진증을 치료하는데 이론적인 배경이 되고 중요한 표적으로 사용되어지고 있다¹⁰. 문맥압고혈압을 조기에 진단하고 치료하는 것은 만성 간질환의 진행을 예방하는데 중요하지만 아직까지 쉽고 간단하게 할 수 있는 방법은 없다.

진 단

1. 신체진찰

신체진찰은 가장 기본적인데 간과하기 쉽다. 하지만 신속하면서도 쉽게 할 수 있으므로 지나치지 말아야 하겠다. 먼저 여성형유방증, 거미혈관종, 손바닥홍반, 비장비대 등은 문맥고혈압이 있음을 알려주는 소견이며 특히, 거미혈관종은 식도정맥류의 예측을 가능하게 해 준다¹¹. 하지만 대상성 간경변증에서 특이한 소견은 없으며 문맥고혈압의 중증도를 알 수 없어 보조적인 방법으로 사용할 수 있을 것이다.

2. 간정맥 압력차

문맥 고혈압을 진단하는데 가장 정확한 방법은 문맥압을 직접 측정하는 것이다. 직접적인 방법은 침습적이어서 잘 사용하지 않으며 간정맥압력차(hepatic venous pressure gradient; HVPG)는 썬기간정맥압(wedged hepatic venous pressure; WHVP)에서 간정맥 자유압(free hepatic venous pressure)의 차이를 이야기하며 비교적 안전하고 덜 침습적이고 반복적인 측정이 가능하여 주로 사용되는 방법이다^{12,13}. 문맥고혈압은 HVPG 값이 5 mmHg를 초과하는 것을 말하며 1단계 간경변증은 HVPG 값이 6 mmHg 이상일 때를 이야기하며 2단계 간경변증은 HVPG 값이 10 mmHg 이상으로 정의하며 CSPH라고 이야기 할 수 있다^{2,14}.

HVPG는 대상성 간경변증이나 비대대상성 간경변증 환자에서 예후를 예측할 수 있는 강력한 독립적인 인자이다. 정맥류 출혈은 HVPG 값이 12 mmHg 이상일 때 일어날 수 있으며 16 mmHg 이상일 때는 사망률을 증가시킨다. 한 연구에서 정맥류 출혈 시에 HVPG 값이 20 mmHg 이상일 때는 급성기에 지혈이 되지 않는 환자가 23%, 첫1주일 내에 재출혈이 50%, 1년 사망률이 64%이었다¹⁵. 급성기 출혈 시에 치료 후에 HVPG 값이 12 mmHg 이하로 떨어지거나 기존값에 비하여 20% 이상 감소하였을 때 정맥류의 재출혈 뿐만 아니라 복수, 자발성복막염, 간신증후군 등의 문맥고혈압의 합병증이 현저하게 줄어들어 생존율을 향상시켰다¹⁶.

HVPG는 B형간염이나 C형간염에 의한 간섬유화의 조직학적인 중증도와 관계가 있었으며 효과적인 항바이러스제 치료 후에 유의하게 감소함을 보여주어 HVPG의 측정은 간섬유화의 정도를 파악할 수 있으며 주기적인 측정은 항바이러스 치료의 반응을 예측할 수도 있을 것으로 생각된다^{17,18}. 또 다른 연구에서는 간세포암에서 간절제의 성공여부, 간이식 환자에서 C형간염 재발이나 비대대상성 간경변증으로 진행할 가능성을 예측할 수 있게 해주었다^{19,20}.

3. 간조직 검사

간조직 검사는 간경변증을 진단하는데 가장 확실한 방법이나 침습적인 검사이며 sampling error로 인해 진단에 널리 쓰이고 있지는 않다. 또한 현재 사용되는 Isak, METAVIR, Batts 체계에서는 간경변증의 중증도를 반영하지 않아 유용성에 한계가 있었다²¹⁻²³. 또한 항바이러스제나 항섬유화 치료에 대한 반응을 평가하기가 어려워 간경변증의 조직학 진단에서 보다 세분화된 분류의 필요성이 증가하게 되었다^{24,25}.

Laennec 분류 체계는 METAVIR 체계를 변형시킨 것으로 간경변증을 섬유사이막(fibrous septa)의 두께와 결절의 크기에 따라 3그룹(4A, 4B, 4C)으로 나누었다²⁶ <Hepatology2000;32:407A>. 우리나라의 한 연구에서 이러한 분류에 따라 복수, 식도정맥류의 정도, 식도정맥류의 출혈 등의 간경변증의 합병증은 4A에서 4C로 갈수록 증가되었으며 조직학적 단계와 HPVG 값과 유의한 상관관계를 보여주었다²⁷. 또 다른 연구에서는 Laennec 분류에 따라 조직학적인 중증도가 증가할수록 향후 비대대상성 간경변증으로 진행, 간세포암의 발생, 간에 관련된 사

망물이 증가함을 보여주었다²⁸. 이러한 세분화된 분류는 문맥고혈압의 정도를 알 수 있으며 향후 합병증의 가능성을 예측할 수 있으며 치료에 대한 평가도 보다 정확하게 할 수 있을 것으로 기대한다.

4. 간 탄력도(Liver stiffness)

간 탄력도는 transient elastography를 이용하여 탄성파가 간 실질을 통과하는 속도를 이용하여 간의 단단한 정도를 측정하는 방법이다. 반복적으로 10회 이상 반복하여 측정하여 이의 중앙값으로 나타낸다.

간이식후에 재발한 C형간염 환자들에서 간 탄력도와 HVPG 간에 유의한 상관관계가 있음을 보고한 이후에 간 탄력도 검사가 문맥고혈압을 평가할 수 있는 비침습적인 한 방법으로 제시되었다²⁹. 그 이후 여러 연구에서 만성C형간염이나 다른 간질환 환자에서 간 탄력도 검사가 문맥고혈압을 예측할 수 있다고 보고하였다^{30,31}. 또한 전향적인 한 연구에서 만성간질환이 있는 환자에서 간 탄력도 검사는 문맥고혈압의 합병증을 예측하는데 HVPG만큼 유용성이 있음을 보여주었다³². 하지만 과역동 순환(hyperdynamic circulation)이나 내장혈관확장 등의 문맥고혈압의 간외적인 요인을 반영할 수 없으므로 약물치료에 대한 내장동맥혈류 감소에 의한 문맥고혈압을 저하시키는 효과의 모니터링은 유용하지 않다고 하였다^{12,33}. 간 탄력도 검사는 비침습적이며 안전하고 쉽게 시행할 수 있으나 비만하거나 복수가 있거나 급성간손상이 있는 경우 검사를 시행하기에 어려울 수 있으며 정확성이 떨어질 수 있다^{34,35}.

맺음말

현재까지 문맥고혈압이나 간경변증의 임상적인 상태를 알기 위해 가장 좋은 방법은 간정맥 압력차를 측정하거나 간 조직검사를 하는 것이다. 하지만 이런 방법들은 침습적인 방법이라는 제한점을 가지고 있어 다른 비침습적인 검사들이 나오고 있어 보조적인 도움을 주고 있다. 아직까지 대체할 수 있는 방법은 없으나 향후 보다 나은 비침습적인 검사법이나 이들의 조합을 기대해 본다.

참고문헌

1. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006;44:111-7.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
3. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31:468-75.
4. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167-76.
5. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-56, 1256 e1-5.
6. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012;56:810-8.
7. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-61.
8. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in

- patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-37, 1437 e1-9.
9. Fernandez M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009;50:604-20.
 10. Garcia-Pagan JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:458-61.
 11. Berzigotti A, Gilibert R, Abrales JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1159-67.
 12. Bosch J, Abrales JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:573-82.
 13. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004;39:280-2.
 14. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1445-9.
 15. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999;117:626-31.
 16. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823-32.
 17. Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilibert R, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, et al. Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1999;30:1393-7.
 18. Rincon D, Ripoll C, Lo Iacono O, Salcedo M, Catalina MV, Alvarez E, et al. Antiviral therapy decreases hepatic venous pressure gradient in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2269-74.
 19. Ripoll C, Banares R, Rincon D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005;42:793-801.
 20. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.
 21. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
 22. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
 23. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1409-17.
 24. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HW, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.
 25. Germani G, Hytiroglou P, Fotiadu A, Burroughs AK, Dhillon AP. Assessment of fibrosis and cirrhosis in liver biopsies: an update. *Semin Liver Dis* 2011;31:82-90.
 26. Kutami R, Girgrah N, Wanless IR, Sniderman K, Wong F, Sherman M. The Laennec grading system for assessment of hepatic fibrosis: validation by correlation with wedged hepatic vein pressure and clinical features. *Hepatology* 2000;32:407A.
 27. Kim SU, Oh HJ, Wanless IR, Lee S, Han KH, Park YN. The Laennec staging system for histological sub-classification of cirrhosis is useful for stratification of prognosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2012;57:556-63.
 28. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol* 2011;55:1004-9.
 29. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1791-8.
 30. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:1290-7.
 31. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-8.
 32. Robic MA, Procopet B, Metivier S, Peron JM, Selves J, Vinel JP, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011;55:1017-24.

33. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
34. Castera L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. *J Hepatol* 2012;56:696-703.
35. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* 2008;47:380-4.